Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
der Universität Würzburg
Vorstand: Prof. Dr. med. H. S c h u e r m a n n

Über die Behandlung der Pagetschen Krankheit der Brustwarze (Paget's Disease of the Nipple)

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Gerhard Stoppe
aus Leipzig

Würzburg 1956

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543516_0199

Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
der Universität Würzburg
Vorstand: Prof. Dr. med. H. S c h u e r m a n n

Über die Behandlung der Pagetschen Krankheit der Brustwarze (Paget's Disease of the Nipple)

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Gerhard Stoppe
aus Leipzig

Würzburg 1956

Referent : Privatdozent Dr. med. G. Bonse

Korreferent : Professor Dr. med. H. Schuermann

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Tag der mündl. Prüfung:
20. Dezember 1956.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

M e i n e n E l t e r n

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.)	Allgemeines	1
	Klinik	1
	Histologie	1
	Diagnose - Differentialdiagnose	2
	Pathogenese	4
	Extramammäre Lokalisation	8
	Besondere Beobachtungen bei Paget-Kranken	10
II.)	Therapie	11
	Einfache Excision	11
	Behandlung mit CO_2-Schnee	12
	Hormonbehandlung	12
	Röntgentherapie	13
	Radiumtherapie	14
	Radikaloperation	15
III.)	Problematik der Behandlung	16
IV.)	Therapie des extramammären Morbus Paget	19
V.)	Eigenes Krankengut	19
VI.)	Zusammenfassung	29
VII.)	Literaturverzeichnis	32

I. ALLGEMEINES

Im Jahre 1874 beschrieb der Londoner Chirurg James PAGET eine primär an der Haut, vornehmlich in der Umgebung der Brustwarze in Erscheinung tretende Krankheit, der regelmäßig nach Monaten bis Jahren ein tieferliegendes Karzinom folgt. Paget selbst machte keine Angaben über das mikroskopische Bild der Hautveränderungen.

Klinik

Die Krankheit, die seither seinen Namen trägt, tritt hauptsächlich bei Frauen jenseits des Klimakteriums auf und bietet im Beginn meist ein ekzemartiges Bild ausgehend von der Mamille einer Brust. (Nur selten kommt die Krankheit an beiden Mammae vor.) Später treten auch makulöse und papulöse Effloreszenzen auf, die ein peripher gerichtetes Weiterschreiten erkennen lassen mit bogenförmigem, oft wallartig leicht erhabenem Rand. Fast immer erst im Verlauf von Jahren bilden sich vorzugsweise in den peripheren Abschnitten hochrote nässende, mehr oder minder verkrustete Flächen oder trockene leicht infiltrierte Partien, während es im Zentrum gern zur Vernarbung kommt mit dadurch bedingter Retraktion der Brustwarze. Schwellung der axillaren Lymphknoten wurde beobachtet, kann aber auch fehlen. Schon seit langem jedoch gilt die Diagnose Pagetsche Krankheit nur bei Vorhandensein gewisser, rein histologischer Eigentümlichkeiten als völlig gesichert.

Histologie

"Im Bereich der Affektionen ist die Epidermis meist verdickt mit reichlicher Leistenbildung. Talg- und Schweißdrüsenausführungsgänge sind meist erweitert, das Bindegewebe sklerotisiert und die elastischen Fasern desorganisiert, evtl. vermindert (Schürch)". Das Typische der Affektionen besteht aber im Vorhandensein sogenannter Paget-Zellen. Sie sind größer als die umgebenden Zellen der gleichen Schicht, polyedrisch oder rundlich. Das meist glykogenreiche Protoplasma enthält oft Vakuolen, die Zellkerne sind rund oder nierenförmig. In der Umgebung dieser Zellen erscheint der Epithelaufbau lockerer, sogar Lücken können sich dort bilden. Entlang der Grenze zur Epidermis besteht in der Lederhaut eine bandförmige Zellinfiltration, die sich vorwiegend aus Rundzellen, ferner aus Plasmazellen, Mastzellen und Granulozyten zusammensetzt, auch Russelsche Körperchen und Melanophoren sind darunter. Gelegentlich bildet sich

ein Granulationsgewebe, das ebenso wie die Zellinfiltration als Reaktionsprodukt auf die Veränderungen in der Epidermis aufgefaßt wird. Tritt eine Geschwürsbildung auf, dann sind die Entzündungszellen auch in der Oberhaut zu finden. Bei Abheilung eines solchen Geschwürs fällt an dem neugebildeten Epithel der Mangel an Papillen und Hautanhangsgebilden auf. Auch hier sind mitunter Paget-Zellen vorhanden. Die Gefäße sind erweitert und vor allem in den tieferen Abschnitten von Rundzellen umlagert. Paget-Zellen können auch die Anhangsgebilde der Haut, die Milchgänge der Warze und auch der Drüsenkörper selbst aufweisen. Auch hier kommt es zu einer Lockerung des morphologischen Aufbaues und mehr oder minder deutlicher Unordnung. Ein Durchbruch durch die Grenzmembranen, z.B. der Milchgänge kann ebenfalls beobachtet werden.

Diagnose - Differentialdiagnose

Die Diagnose Pagetsche Krankheit der Brustwarze läßt sich bei weiter fortgeschrittenen Fällen im allgemeinen relativ leicht stellen, wobei besonders die scharfe Begrenzung der Hauterscheinung mit meist etwas wallartig erhabenem Rand sowie die Induration der Unterlage die Abgrenzung gegenüber anderen Krankheitsbildern erleichtert. Gesichert wird die Diagnose jedoch in allen Fällen nur durch die histologische Untersuchung. Neben einer auffallenden, plumpen Verbreiterung der interpapillären Epithelzapfen, die gegen das tiefere Korium hin von einem breiten entzündlichen Zellinfiltrat umsäumt erscheinen, ist das Vorhandensein großer bläschenförmiger Zellen mit hellem Protoplasma, wenig verändertem Kern und stark konturierter Zellmembran, der sogenannten Paget-Zellen entscheidend. Diese sind in typischer Weise in den untersten Zellagen der Epidermis gelegen.

Gegenüber einem Ekzem, besonders bei extramammärer Lokalisation der Effloreszenz, ist die Abgrenzung oft schwierig, vor allem in frühen Stadien. Dabei ist der meist schubartige Verlauf des Ekzems zu beachten, während es beim Morbus Paget zu keinen spontanen Remissionen kommt. Auch ist die Begrenzung der Pagetschen Hauterscheinungen gegenüber der Umgebung schärfer als beim Ekzem. Die Ausbildung vergröberter Hautfelderung (Lichenification) fehlt beim Paget. Histologisch bietet das Ekzem ein anderes Bild, insbesondere fehlen die Paget-Zellen. Der Epithelaufbau ist beim Ekzem durch Ödem (Spongiose), lebhafte Zellinfiltration sowie Bläschen- und Pustelbildung

gekennzeichnet, während die Entzündung im Papillarkörper bei beiden Krankheiten vorkommt.
Gelegentlich dürfte auch eine Epidermophytia inguinalis (Eccema marginatum Hebrae) in die differentialdiagnostischen Erwägungen einzubeziehen sein, die bei ausschließlich mammärer Lokalisation unter dem Bild eines Ekzems der Brust auftritt. Dabei ist eine eindeutige Diagnose nur durch Pilznachweis zu stellen.
Die Differentialdiagnose zwischen Morbus Paget und Morbus Bowen ist bei extramammären Fällen klinisch nicht möglich. An der Brustwarze und im Genitalbereich scheint allerdings die Pagetsche Krankheit häufiger aufzutreten. Auch histologisch ist die Unterscheidung oft recht schwierig. Hier spricht der insgesamt geordneter erscheinende Epithelaufbau, die bei Bowen fehlende bandartige Zellinfiltration und das Vorhandensein der Paget-Zellen für eine Pagetsche Krankheit. Für Bowen sind demgegenüber die sogenannten Clumping-cells typisch, bei denen die "Verklumpung" nicht die Zellen, sondern die auffällig großen, bizarren Kerne betrifft, deren Erscheinungsbild auf einen pathologischen Degenerationsvorgang mit Störung der Teilungsfähigkeit zurückzuführen ist. Diese Clumpingzellen zusammen mit einer gewissen ödematösen Auflockerung der Stachelzellschicht bewirken eine außerordentliche Unregelmäßigkeit im Aufbau der Epidermis bei Morbus Bowen, die dieser Krankheit histologisch-differentialdiagnostisch betrachtet ein besonderes Gepräge gibt.
Das Pagetoide Epitheliom macht, besonders wenn es am Rumpf auftritt, ebenfalls häufig differentialdiagnostische Schwierigkeiten. Eine "feine Schuppung der Oberfläche, dunkle Pigmentflecke und am Rand gelbliche Knötchen (Jadassohn)" sprechen für ein Pagetoides Epitheliom, jedoch wird auch hier oft erst die mikroskopische Untersuchung eines Gewebeschnittes letzte Klarheit bringen. Es finden sich Basalzellgruppen, die typischerweise schwalbennestartig mit der Epidermis in Zusammenhang stehen und nur die obersten Koriumschichten betreffen.
Auch die am Rumpf sehr seltenen anderen Epitheliome, vor allem Basalzellkrebse, lassen sich häufig klinisch nicht vom Morbus Paget unterscheiden. Im histologischen Bild zeigt sich aber, daß sich das Krankheitsgeschehen hauptsächlich im Korium abspielt, wo man auch in tieferen Schichten Epithelzellnester und -Stränge erkennt, was eine sichere Abgrenzung gegenüber der Pagetschen Krankheit ermöglicht.

Schließlich sind an dieser Stelle gewisse karzinomatöse Hautmetastasen zu erwähnen, die unter der Bezeichnung Cancer en cuirasse, Sklerodermieähnlicher Hautkrebs und Erysipelas carcinomatosum bekannt sind. Ihre Unterscheidung von der Pagetschen Krankheit wird meistens keine besonderen Schwierigkeiten verursachen.

Pathogenese

Über die Entstehung der Paget-Zellen wurden verschiedene Vermutungen geäußert. So hielt UNNA diese Zellen für besondere hydropische Entartungsveränderungen der Stachelzellen, KREIBICH hingegen für anaplastische Melanoplasten mit erhaltener Lipoidspeicherung, aber fast erloschener Pigmentbildungsfähigkeit. Nach ARNDT sind die Paget-Zellen durch besondere Stoffwechselstörungen entstanden. Ferner wurden sie "als neoplastische Zellen vom glandulären Typus (Muir, Welsh), als jüngste Geschwulstzellen eines Hautkrebses und schließlich als metastatisch verschleppte Zellen eines Brustdrüsenkrebses, bzw. für die extramamilläre Form einer hautnahen Krebsbildung aufgefaßt (Kumer und Lang)."

Mit diesen Deutungen steht die Frage, ob der Pagetschen Krankheit ein primärer Hautkrebs oder ein primärer Krebs der Milchgänge und der Brustdrüse bzw. ein in der Tiefe gelegener Krebs mit sekundärer intraepidermaler Ausbreitung in die Haut zugrunde liegt, in engstem Zusammenhang. Sie ist bisher nicht einheitlich beantwortet.

Hingegen kann die Frage, ob es sich bei den Veränderungen um eine Präkanzerose oder von Anbeginn an um die Ausdrucksform eines Karzinoms handelt, als zugunsten der letzteren entschieden angesehen werden. Zwar spricht für die Auffassung als Präkanzerose das häufig sehr "langsame Wachstum ohne tiefe Infiltration" und "der wenigstens im Beginn gutartig erscheinende histologische Bau (Schürch)", doch ist es nach v.ALBERTINI "überhaupt prinzipiell falsch, Bilder wie die Hautveränderungen der Pagetschen Krankheit mit ihren ausgesprochen degenerativen Zellveränderungen (Kern- und Protoplasmadegeneration) als Präkanzerose aufzufassen." "Für die schon karzinomatöse Natur läßt sich weiter folgendes anführen: Die Irreversibilität des Prozesses, sein sozusagen obligater Ausgang in Karzinom und die Tatsache, daß der eigentliche Tumor und die Metastasen denselben Aufbau aufweisen wie die Hauterscheinungen (Schürch)." HERZBERG hingegen ist der Ansicht, der Streit, ob es sich bei der Pagetschen Krankheit

um eine Präkanzerose oder um einen echten Krebs handle, stelle nur eine Auseinandersetzung im klinischen Bereich dar, da das "einzelne Krebselement rein morphologisch keine Merkmale zeigt, welche bei dem derzeitigen Stand der histologischen Untersuchungsmethoden mit Sicherheit die Diagnose Krebs zu stellen erlaubt." Doch stimmt dieser Autor in klinischer Hinsicht mit der Anschauung überein, es handle sich um Krebs.

"Als primärer Hautkrebs, als erste Äußerung einer krebsartigen Umwandlung des Plattenepithels wird die Pagetsche Krankheit von BENJAMINS, KARG, TÖRÖK, MATZENAUER, KROGIUS und WINIWARTER (Schrifttum bei Arndt) angesehen (Kumer u. Lang)." Unter der dem Verf. erreichbaren Literatur der letzten 20 Jahre befindet sich noch ein von GOUGEROT, BURNIER und ELIASCHEFF demonstrierter Fall einer 60 jährigen Frau, der wegen des mikroskopischen Befundes der durchgeführten Biopsie als "Pagetsche Krankheit epidermalen Ursprungs" bezeichnet wurde. In einer daran anschließenden Diskussion weist LEVY-COBLENTZ mit Recht darauf hin, daß nur die Amputation beweisen könne, daß kein tieferliegendes Karzinom vorliege. Auch RULISON, PFLEGER-SCHWARZ und MIESCHER können eine epidermale Herkunft nicht nachweisen, da keine histologischen Untersuchungen des Drüsenkörpers vorliegen. PAUTRIER und WORINGER berichteten über eine Kranke, bei der histologisch im Drüsenkörper kein Krebs festgestellt werden konnte. Dieser Befund sollte aber hier ebenfalls ausscheiden, da ganz am Anfang der Erkrankung ein krebsiger Knoten an einem Milchgang diagnostiziert wurde. Die Rezidivfreiheit über einige Monate nach einfacher Excision bei einer 71 jährigen Patientin von JÄGER und DELACRETAZ wie eine solche von 5 1/2 Jahren nach Ausschneidung bei einem 57 jährigen Mann, über den RUBENSTEIN berichtete, erscheint wegen der vorausgegangenen Eingriffe ebenfalls nicht beweisend. CIVATTE ist vom epidermalen Ursprung der Pagetschen Krankheit überzeugt, räumt aber ein, "er glaube auch, daß die Pagetsche Krankheit die Drüsenkanälchen mit gleicher Häufigkeit wie die Oberfläche selbst befalle." PRIETO hingegen ist der Ansicht, der Pagetkrebs sei im allgemeinen tieferliegend-glandulären Ursprungs bisweilen jedoch oberflächlich-epidermaler Genese, wofür er einen eigenen Fall anführt. 1938 erwähnten CAROL und PRAKKEN in einem Bericht über fünf Patientinnen mit Pagetscher Krankheit der Brustwarze, daß bei zwei von ihnen im Operationspräparat kein tieferliegender Krebs gefunden

wurde. V.ALBERTINI konnte bei einer 60 jährigen Frau, die später an einem an der Nase lokalisierten Hautkrebs starb, bei histologisch gesicherter Pagetscher Krankheit der Mamille im atrophischen Drüsenkörper nur einen einzigen Herd mit zystischer Umwandlung des Drüsengewebes aber kein Karzinom feststellen. Im Jahre 1950 berichteten PAUTRIER und ULLMO über eine seit 5 Jahren bestehende Pagetsche Krankheit der Brust bei einer 57 jährigen Patientin, bei der sie bei sorgfältiger histologischer Untersuchung der prophylaktisch amputierten Mamma keinerlei Veränderungen in der Tiefe finden konnten, ein Befund, den sie, wie die Autoren ausdrücklich betonen, noch nie erhoben haben. HARTKOPF und SEILER behandelten 1951 eine Pagetsche Krankheit bei einer 16-Jährigen, die körperlich weit über ihr Alter hinaus entwickelt war und ausgesprochene Mammahypertrophie und Mastoptose aufwies. Auch hier wurde im Operationspräparat histologisch keine karzinomatöse Veränderung des Drüsengewebes gefunden.

"Im Gegensatz dazu betrachten JACOBAEUS, RIBBERT, M.B.SCHMIDT, DIETRICH und ASCHOFF die Paget-Zellen als eingewanderte und intraepidermal sich verbreitende und wuchernde Krebszellen einer Geschwulst der Milchgänge und der Brustdrüse bzw. eines hautnahen Krebses (Kumer u. Lang)." Von den jüngeren Autoren sind PAUTRIER (vgl. aber den oben genannten, später erhobenen Befund), WORINGER sowie der bereits genannte PRIETO der Meinung, daß der Ausgangspunkt in tief gelegenen Drüsengängen zu suchen sei. Dem steht die Anschauung gegenüber, daß der Ausgangspunkt der Krankheit in den hautnahen Teilen der Milchgänge liege, von wo aus die Ausbreitung zunächst innerhalb der Epidermis, schließlich durch intraduktales Wachstum in die Tiefe erfolge. Diese Ansicht wurde wohl zuerst von CAROL und PRAKKEN, später von FUJIYAMA, v.ALBERTINI und KAUFMANN vertreten. Sie ist die heute fast allgemein anerkannte Auffassung (INGLIS, OESER). Auch PAUTRIER und WORINGER bekennen sich in der oben bereits erwähnten Veröffentlichung aus dem Jahre 1934 zu dieser Annahme. Intraduktale Ausbreitung an sich (ohne Festlegung auf einen bestimmten Ausgangspunkt) wurde auch von EISEN und TAFT, FRÜHLING und WEIGEL, und in Verbindung mit Pautrier und Woringer von JUNG beschrieben, letztere erwähnten Aussaat in die Brustdrüse infolge Durchbruch des ursprünglich intrakanalikulären Wachstums. MASSIA, ROCHET und ROUSSET halten die Talgdrüsen für den Ausgangspunkt,

während CROSTI die Schweißdrüsen als solchen betrachtet, eine Ansicht, die vor allem im Hinblick auf extramammäre Lokalisationsstellen von Bedeutung erscheint.

Umstrittener ist die Auffassung, daß die Pagetsche Krankheit und speziell die Paget-Zellen Metastasen eines Brustdrüsenkrebses darstellen. Dies wird von ARZT und KREN bei einer Anzahl der Patienten angenommen, womit sie sich dem Standpunkt RIBBERTS anschließen, der für die Mehrzahl der Fälle einen primären Brust- (bzw. extramammär einen Darm-) Krebs annimmt. Auch v.LEUWEN ist dieser Ansicht, THORACZKAY äußerte sich einige Jahre später in gleichem Sinne. Noch jünger ist eine Veröffentlichung von DOCKERTY und HARRINGTON, in der für die darin beschriebenen, allerdings minimalen Hauterscheinungen ein metastatischer Ursprung vermutet wird. Dieser Anschauung widersprechen v.ALBERTINI und WEGELIN ganz entschieden, da bei Einbruch eines Brustdrüsenkarzinoms in die Haut etwas ganz anderes entstehe. Die Besonderheit liege ja offensichtlich in der klinischen Erscheinung, wobei zunächst weder eine Geschwulst noch Metastasen anzutreffen seien. MIESCHER und CEELEN berichten über Beobachtungen, in denen ein carcinoma cirrhosum mammae in die Epidermis unter Bildung charakteristischer Paget-Zellen metastasiert hat, wobei das Fehlen der sonst üblichen lymphoidzellig-plasmocellulären subepidermalen Entzündung für diese Absiedelung kennzeichnend ist. Es ist aber die Frage, ob bei so weitgehend anderem Aufbau des histologischen Bildes überhaupt noch von Pagetscher Krankheit gesprochen werden sollte.

Schließlich sei noch erwähnt, daß auch gleichzeitiges Vorkommen dreier verschiedener Karzinomformen beschrieben wurde und zwar Paget-Krebs, Brustdrüsenkrebs und malignes Epitheliom (GONZÁLEZ, SARAVIA und QUIROGA, ROUSSET).

Diese verschiedenen Befunde vermitteln ein Bild, das nur schwer als Einheit zu betrachten ist. Andererseits lassen es die übereinstimmenden Merkmale nicht zu, getrennte Krankheiten darin zu erblicken. So wurden immer wieder Versuche unternommen, die verschiedenen Ansichten hinsichtlich der Genese der Pagetschen Krankheit in größerem Rahmen oder aus anderer Sicht zusammenzufassen. Erst kürzlich erstellte HERZBERG eine Übersicht über die bedeutendsten Äußerungen auf diesem Gebiet: Er erwähnt darin von ARZT und KREN und von GANS vertretene Anschauungen, die in den verschiedenen Befunden verschiedene Krankheiten sehen, die nur in ihren Hauterscheinungen gleich

sind. KYRLE, DARIER, CIVATTE und MIESCHER hingegen betrachteten die verschiedenen Erscheinungsformen dessen, was klinisch und histologisch als Pagetsche Krankheit imponiert, als Ausdruck eines einzigen krankhaften Geschehens, das je nach Sitz oder Ausgangspunkt unterschiedliches Verhalten zeigt. Besonders wird auf die Ansicht MIESCHERS hingewiesen, der die Paget-Zellen als abgeartete, besonders differenzierte Zellen des Rete Malpighii betrachtet, die eine angedeutete Verwandtschaft mit Elementen der Schweißdrüsen und der Milchdrüse aufweisen. Eine entwicklungsgeschichtliche Betrachtung, wie die BARGMANNS, zeige den gemeinsamen Ursprung des gesamten Substrates, aus dem die verschiedenen beschriebenen Formen der Pagetschen Krankheit hervorgingen, sodaß es eigentlich zwanglos gelinge, den Feinbau der Paget-Krebse mit den Differenzierungsprodukten in Einklang zu bringen, die sich in der Fetalentwicklung herausbilden (Herzberg).-
Es soll ferner eine von SZODORAY vor einigen Jahren geäußerte Meinung erwähnt werden: Der Autor fand bei einer wegen Mastitis chirurgisch behandelten 56 jährigen Patientin in der Operationsnarbe typische Pagetsche Hautveränderungen. Als sich in der Brustdrüse ein Tumor bis zur Größe eines Apfels entwickelte, wurde diese amputiert. Bei der mikroskopischen Untersuchung des Operationspräparates konnten Paget-Zellen nur in der Epidermis festgestellt werden. "Dieser Befund scheint die Vermutung zu bestätigen, daß die Entwicklung der Pagetschen Krankheit nicht durch Ausbreitung der Originalgeschwulst erfolgt sondern durch gleichzeitige multizentrische Entwicklung an mehreren Stellen, in der Epidermis, den Milchgängen und den -Drüsen, hervorgerufen durch das gleiche Agens, wie zuerst CHEATLE, später LOUSTE und andere betonten (Szodoray)."- Auch SONCK spricht die Annahme aus, allerdings hinsichtlich der Paget-Zellen, daß diese vielleicht an mehreren Stellen gleichzeitig entstehen können.

Extramammäre Lokalisation

Die Frage, ob die Annahme eines extramammären Vorkommens der Pagetschen Krankheit berechtigt ist, wird bis in die jüngste Zeit diskutiert, aber fast allgemein anerkannt. PAGET selbst soll in seiner ersten Veröffentlichung eine Beobachtung über Befall des Penis mitgeteilt haben (GREEN und EPSTEIN). Bei den extramammär lokalisierten Fällen ist die Frage der Ätiologie kaum weniger geklärt als bei den mamillären Formen. Überwiegend wurde als Sitz der extramammären Erkrankung die Perianal- und Genitalregion angegeben. Auch verein-

zeltes Auftreten in der Leistenbeuge (FRÜHWALD) bzw. Angulus-sterni-Gegend (KOJIMA) läßt sich der oben bereits erwähnten Anschauung CROSTIS einfügen, wonach die Schweißdrüsen, die sich entlang der "Milchlinie" verteilen, Ausgangspunkt für das "epidermotrope Epitheliom des Schweißdrüsenapparates" sind. STOUT deutete seinen Befund, den er bei Lokalisation der Hautveränderungen in der Kniekehle erhob, auch im Sinne eines Melanoms. - Das bisher wohl nur einmal beschriebene Vorkommen am Augenlid einer an Trachom erkrankten Patientin HAGEDOORNS widerspricht jedoch der Auffassung Crostis, die im übrigen auch durch Beobachtungen von LÜBSCHITZ, FORAKER und MILLER, ZOON und GELBKE und anderen gestützt wird. LOUSTE und RABUT fanden bei einem Mann neben einer Pagetschen Krankheit der rechten Brust eine gleiche Veränderung an der Interscapularregion, während FESSLER über eine Patientin berichtete, bei der neben einem Morbus Paget der Brust ein Schweißdrüsenkrebs der Bauchhaut bestand, der aber nicht von apokrinen Schweißdrüsen ausgegangen und auch kein Paget gewesen sei.
Es scheinen Unterschiede zwischen den einzelnen Lokalisationsstellen zu bestehen hinsichtlich des vor-, gleich-, oder nachzeitigen Vorhandenseins eines Karzinoms, wobei aber bedacht werden sollte, daß an der Brust ungleich günstigere Verhältnisse für klinische und vor allem histologische Untersuchungen bestehen, insbesondere auch wegen der relativ häufig durchgeführten Amputationen.

BUSMAN und WOODBURNE, SIMIĆ und NOGUER-MORE fanden bei Pagetscher Krankheit am Penis kein weiteres Karzinom, während es zumindest zweifelhaft erscheinen dürfte, ob der von LINSER demonstrierte Patient nicht überhaupt ein Peniskarzinom hatte.

SONCK stellte in seiner Veröffentlichung aus dem Jahre 1951 17 Fälle von Pagetscher Krankheit der Vulva zusammen, denen noch die folgenden anzufügen sind: PAUTRIER, VERMENOUZE, JÄGER und DELACRETAZ, MIESCHER, HERZBERG und drei Fälle von HUBER et al.. Vorwiegend handelt es sich um alte Frauen. Bei WEINERS Patientin bestand ein Adenokarzinom des Ovars und der Beckenhöhle mit Metastasen in Leber und Rippen. SONCK fand ein doppelseitiges Ovarialkarzinom. Die von DELACRETAZ behandelte Kranke hatte ein Basalzell-Epitheliom im Gesicht, aber die Untersuchung des Genitalbereichs ergab keinen Anhalt für Krebs. Bei HUBERS Patientinnen bestand in einem Fall ein Cervixkarzinom, einer anderen, 74 jährigen Frau, die 3 1/2 Jahre nach Vulv-

ektomie an einem generalisierten Karzinom unbekannter Herkunft verstarb, war 25 Jahre vorher die Gebärmutter entfernt worden. V.d.HOOP et al. und LÜBSCHITZ beschrieben gleichzeitiges Vorkommen eines Schweißdrüsenkarzinoms. PAUTRIER tastete bei seiner Patientin eine mandelgroße harte Induration am oberen Pol der rechten großen Schamlippe. In den übrigen Fällen ist der Befund des Rektums und des Genitalapparates entweder nicht näher angegeben, oder es lag keinerlei Veränderung vor, die auf ein Karzinom dieser Organe hätte schließen lassen.

Bei circumanaler Lokalisation wurde bei Fahndung nach einem anderweitigen Karzinom (im allgemeinen Rektoskopie) nur in einem Teil der Fälle ein Tumor diagnostiziert. Der Verlauf war bei diesen wesentlich ungünstiger gegenüber denen, die keine maligne Veränderung zeigten.

Besondere Beobachtungen bei Paget-Kranken

Die vorstehend gegebene, für eine auf die Behandlung gerichtete Betrachtung zu ausführlich erscheinende Übersicht über die ätiologische und pathogenetische Problematik erscheint notwendig, um die therapeutischen Möglichkeiten und das in praxi anzuwendende Verfahren eindeutig herauszuheben. Aus dem gleichen Grund seien auch noch die folgenden Hinweise gegeben:

Das klinische Auftreten eines Brustdrüsenkrebses nach vorausgegangener typischer Pagetscher Hautveränderung beträgt durchschnittlich 2 bis 6 Jahre (ROUSSET), die Extreme dürften bei 1/2 Jahr (BRUHNS) und 30 Jahren (FABBRI, TRAUTMANN) liegen. Ein rascher Verlauf der Krankheit ist bei jüngeren Patienten häufiger, hingegen findet sich ein ausgesprochen langsamer im allgemeinen häufiger bei älteren. Die Pagetsche Krankheit kann lange Zeit die einzige klinisch feststellbare Manifestation eines tieferliegenden Karzinoms sein (JUNG und WORINGER).

Ungleich zahlreicher als die rein epidermal erscheinenden Fälle sind in der Literatur seit 1930 die Berichte über gleichzeitiges Vorhandensein oder nachfolgendes Auftreten eines tieferliegenden Karzinoms. Manchmal sind die karzinomatösen Veränderungen in der Brustdrüse nur mikroskopisch nach langem Suchen feststellbar (GONIN, PAUTRIER, WORINGER). Umgekehrt fanden DOCKERTY und HARRINGTON unter 20 im Laufe von fünf Jahren an der Mayo-Klinik wegen Pagetscher Krankheit der Brust behandelter Patientinnen 7, bei denen die Hautveränderungen extrem

klein (1 - 2 mm Durchmesser) und gelegentlich nur mikroskopisch feststellbar waren. Bereits 1931 erhoben MASSIA, ROCHET und ROUSSET einen ähnlichen Befund. Auch TZANCK und MELKI teilten Ähnliches mit.

Die jüngste Patientin dürfte ein 12 jähriges Mädchen sein, dessen Krankheitsverlauf CIOTOLA eingehend beschrieb. 16 Jahre alt war eine von HARTKOPF und SEILER behandelte Kranke. Bei einer Patientin PAUTRIERs erschienen die typischen Pagetschen Hautveränderungen im Alter von 28 Jahren. Ferner berichtete KÖNIG über eine 26 jährige Frau.
Die Häufigkeit der Krankheit wird von OESER mit durchschnittlich 1 % aller Mammakarzinome angegeben, LÜBSCHITZ ermittelte in einer großen Statistik 2,9 %.

II. THERAPIE

Eine Anzahl von Autoren, die noch oder fast noch Zeitgenossen PAGETs waren, betrieben bei dieser Krankheit eine übliche Ekzembehandlung, andere führten eine Krebsbehandlung durch. Es ist jetzt erlaubt zu glauben, daß die Erfolge der zuerst genannten Therapie auf diagnostischen Fehlern beruhen, denn die Resistenz der Hauterscheinungen gegen alle Behandlungsmethoden außer Ablatio oder Bestrahlung ist geradezu charakteristisch für die Pagetsche Krankheit. Auch reichen die Veränderungen viel tiefer als häufig angenommen wurde. Die Autoren, die die Kranken einer Krebsbehandlung zuführten, richteten ihr Augenmerk auch lediglich auf die Beseitigung der Hauterscheinungen. Die Erfolge erschienen zunächst hervorragend, aber schon bald kam es zu Rezidiven. Vornehmlich wurden hautätzende Mittel wie Ätzkali, Arsenpaste usw. benutzt, einige Zeit besonders gern Pyrogallussäure. Sie wurde in etwa gleichzeitig erscheinenden Arbeiten in Form einer 10 bis 20 prozentigen Salbe zur Anwendung empfohlen. Die dadurch hervorgerufene Verschorfung begann sehr rasch zu heilen. Diese Behandlungsmethoden haben heute aber nur mehr historisches Interesse. Das gleiche gilt von all den Medikamenten, die nur palliativ wirken sollten: Feuchte Verbände, Waschung mit 1 prozentiger $KMnO_4$-Lösung oder 1 1/2 prozentiger Höllensteinlösung, 2 prozentige Salicylsalbe, austrocknende Verbände, umstimmende Mittel mit Jodoform, Quecksilberpaste usw..

Einfache Excision

Von zahlreichen Operateuren wurde die Excision der Hauterscheinungen,

zum Teil weit im Gesunden (MUNRO u.a.), durchgeführt. Aber die erzielten "Heilungen" waren meist zeitlich begrenzt, auch wenn der Eingriff relativ kurze Zeit nach dem Beginn der Hautveränderungen stattfand (DUBREUILH, STOWERS). Fast immer kam es innerhalb weniger Jahre zu Rezidiven, worüber u.a. auch v.LEUWEN und KREIBICH berichteten. Schon DUPOUY betonte, daß, vom Operationsresultat her betrachtet, eine einfache Excision der Hautveränderungen erfolglos bleibt. Man müsse auch das maligne Verhalten der Rezidive beachten. HEILMANN und KÖHLER berichteten über eine 47 jährige Frau mit seit einem Jahr ohne klinisch manifestierten Mammatumor bestehender, histologisch bestätigter Pagetscher Krankheit. Neben der Excision führten sie noch eine Röntgenbestrahlung durch. Trotzdem fand sich 11 Wochen später an anderer Stelle im Mammagewebe ein kirschgroßer Knoten, der histologisch ein Karzinom war.
"DARIER hingegen erklärte, drei Kranke zu kennen, die mehr als zwei Jahre vorher teilamputiert wurden, bei denen er diese Methode nicht bedauern müsse (Rousset)." - Über erfolgreiche Excision wird in letzter Zeit nur in zwei Veröffentlichungen berichtet, wobei es sich jedesmal um Männer handelte. Der eine war jedoch nur ein Verdachtsfall und wurde auch nicht nachbeobachtet (STUCKE), während der andere über 5 1/2 Jahre rezidiv- und metastasenfrei blieb (RUBENSTEIN).

Es steht aber fest, daß die einfache Excision wegen ihrer schlechten Erfolge von den meisten Autoren zugunsten einer radikaleren Behandlung verlassen ist. Bevor in die Besprechung dieser Maßnahmen eingetreten wird, sei noch auf einige Behandlungsmethoden hingewiesen, die in den letzten Jahren angewandt wurden, sich aber offensichtlich nicht genügend bewährt haben. Jedenfalls sind Veröffentlichungen darüber in der Literatur nur vereinzelt vorhanden.

Behandlung mit CO_2-Schnee

SPILZINGER und RADICE wandten Kohlensäureschnee mit Erfolg an, betonten aber, daß eine ausgedehnte Mammaamputation durchgeführt werden sollte, falls später ein Rezidiv auftritt.

Hormonbehandlung

K.LINSER sah eine deutliche Heilungstendenz nach Gaben von Progynon M per os (2 mal tgl. 0,2) bei einer 65 jährigen Frau, die bereits 7 Jahre vorher röntgenbestrahlt worden war, und die jetzt wieder eine histologisch nachgewiesene Pagetsche Krankheit hatte.

BARBER berichtete über eine Patientin, bei der sich die ursprünglich typische Hauterscheinung sehr rasch über die ganze Thoraxseite ausbreitete, und bei der ein Pleuraerguß bestand. Da in diesem hoffnungslosen Zustand eine operative oder Strahlenbehandlung nicht in Frage kam, wurde sie mit Injektionen von Hypophysen-Hinterlappen-Extrakt und "Theelin" behandelt. Es konnte ein gewisser Palliativeffekt beobachtet werden, die Prognose wurde jedoch von dem genannten Autor als infaust betrachtet.

Röntgentherapie

Die Wirksamkeit der Röntgen- und Radiumtherapie gegenüber verschiedenen Karzinomformen veranlaßte zahlreiche Autoren, diese Behandlungsmethode auch bei der Pagetschen Krankheit anzuwenden. Aber die ersten Resultate waren nicht ermutigend. Häufig traten Rezidive auf, die sich mitunter als strahlenresistent erwiesen (LENGLET, SIMPSON, DUPOUY). Im allgemeinen war mit ziemlich harter Strahlung behandelt worden, wobei wiederholt - bis 100 mal (SIMPSON) - sehr kleine Einzeldosen gegeben wurden. Den besten Erfolg erzielte in der Frühzeit der Strahlentherapie BROCQ, der über eine 6 Jahre anhaltende Heilung berichtete.

Es ist nicht verwunderlich, daß spätere Berichte von Autoren, die mitunter noch geringere Dosen anwandten, nicht günstiger lauteten. So blieben 1 1/2 HED, die RULISON, allerdings aus z.T. diagnostischen Erwägungen, applizierte, ohne jeglichen Erfolg. Die Patientin von THORACZKAY war nach der Verabfolgung von 1 HED ein Jahr erscheinungsfrei, dann trat erneut ein jetzt mehr tumorartig erscheinendes "Geschwür" auf, das histologisch wieder die typischen Merkmale der Pagetschen Krankheit aufwies. Auch PAUTRIER sah bei einer Patientin, die drei Serien zu 10 Sitzungen Röntgenbestrahlung erhielt (keine Dosisangaben), nach 3 Jahren ein großflächiges Paget-Rezidiv. V.ALBERTINI teilte mit, daß 1 100 r in 10 Sitzungen über 7 Monate verteilt anscheinend ohne Erfolg waren. Auch der oben erwähnte Fall von HEILMANN und KÖHLER erforderte nach kurzer Zeit eine operative Behandlung.

Über eine längere Rezidivfreiheit berichtete GRÜTZ : Die 74 jährige Kranke erhielt 13 Jahre vorher wegen Pagetscher Krankheit 2 Röntgenvolldosen (genauere Angabe liegt nicht vor, doch ist anzunehmen, daß es sich um eine hohe Dosierung handelte). Seit 8 Monaten ist ein histologisch typisches Paget-Rezidiv aufgetreten, ein

mit wallartigen Rändern versehener, ulzerös zerfallender Herd von ausgesprochenem Tumor-Charakter. Da die Patientin die Operation ablehnte, erfolgte erneut Röntgenbestrahlung (5 Felder, 150 kV, 3 mA, 3 mm al-F., je 550 r), die deutliche Besserung ergab. Zehn Jahre lang war nach Röntgenbestrahlung ein 79 jähriger Mann rezidivfrei, der seit etwa 30 Jahren an einer Pagetschen Krankheit der rechten Brustwarzengegend mit Umwandlung in ein Karzinom litt (LÖHE). PAUTRIER, einer der energischsten Verfechter der operativen Therapie, berichtete über eine Kranke, die ebenfalls nur röntgenologisch behandelt worden war. Die Bestrahlung erfolgte erst einige Jahre nach Beginn der Erkrankung. Ein Tumor war bis dahin nicht aufgetreten, sodaß anzunehmen ist, daß es sich um einen der seltenen rein (oder überwiegend) epidermalen Fälle handelte. Der Autor machte keine Angaben über die Dauer der Rezidivfreiheit, weshalb aus diesem Bericht keine entscheidenden Schlüsse gezogen werden dürften.

Man kann sagen, daß auch die Röntgentherapie, wenn sie nur oder vorwiegend auf die Beseitigung der Hauterscheinungen abzielt, fehlgeschlagen ist. Vor Jahrzehnten bereits vertrat DUPOUY auf Grund der damaligen Erfahrungen die Auffassung, daß die Anwendung von Röntgenstrahlen auf Fälle beschränkt werden solle, die aus gewissen Gründen nur einer Palliativbehandlung zugeführt werden können. Dann sei diese Behandlungsart die Methode der Wahl. "Selbst COSTE, der bei 5 Patientinnen, bei denen diese Krankheit anscheinend einen besonders günstigen Verlauf nahm, mit seiner Methode (mittelharte Strahlen, eine einzige Sitzung) durchaus ansprechende Ergebnisse erzielte, wies darauf hin, daß ungeachtet der lokalen Heilung immer ein Mammatumor zu fürchten und Ausbreitung auf die Lymphknoten möglich sei. Deshalb halte er es für angebracht, die Pagetsche Krankheit an der Brust "wie ein aktives Mammakarzinom" zu behandeln (ROUSSET)."

Radiumtherapie

Über die Anwendung von Radium bei Pagetscher Krankheit berichtete NOGUER-MORÈ, er habe immer eine augenscheinlich klinische Heilung nach Radiumtherapie beobachtet, andererseits aber bei all diesen Patienten ein Rezidiv festgestellt. Auch GAY-PRIETO veröffentlichte eine entsprechende Beobachtung: Nach Radiumapplikation trat zunächst Symptomfreiheit ein, nach Monaten jedoch sei ein Rezidiv aufgetreten, weshalb eine Ablatio durchgeführt wurde, bei der ein mandel-

großer Knoten innerhalb der Brustdrüse gefunden wurde.

Berichte über wirkliche Erfolge dieser Methode im Sinne einer Dauerheilung waren der dem Verf. zugänglichen Literatur nicht zu entnehmen.

Radikaloperation

Die Ergebnisse der bisher genannten Methoden sind unbefriedigend. Daher setzten sich die erfahrensten Kenner der Pagetschen Krankheit immer wieder für die Amputation der gesamten Brustdrüse ein. Bei Metastasierung in die regionalen Lymphknoten werden auch die Musculi pectorales entfernt und die Axilla ausgeräumt. Von vielen Operateuren wird dieser erweiterte Eingriff auch bei nicht suspekten Befunden durchgeführt.
Es ist schwer, über den Erfolg dieser Behandlung ein klares Bild zu gewinnen, da mit dem Übergang der Therapie vom Dermatologen auf den Chirurgen die Pagetsche Krankheit meist nicht mehr gesondert sondern zusammen mit den anderen Mammakarzinomen betrachtet wird. Eine ältere Statistik von DUPOUY weist aus, daß unter 10 Operierten nur eine ein Rezidiv bekam, wenn kein Brustdrüsenkrebs nachweisbar war. Im Gegensatz dazu war in ca. 50 % der Fälle ein Rezidiv aufgetreten, bei denen auch in den tieferen Schichten des Mammagewebes ein Krebs vorhanden war. DUPOUY schloß daraus, daß die postoperative Prognose bei der zweiten Gruppe der des allgemeinen Brustkrebses gleich sei. Bei alleinigem operativem Vorgehen (Mammaamputation ohne Bestrahlung) beträgt die Anzahl der Patienten mit Mammakarzinom, die 5 Jahre nach der Operation noch leben und während dieser Zeit rezidiv- und metastasenfrei blieben (sog. 5-Jahresheilung), etwa ein Drittel alaller Operierten.

Auch dieses Ergebnis befriedigt keineswegs, obwohl bedacht werden muß, daß die Kranken meist in einem Alter sind, in dem die Sterbeziffern an sich schon ziemlich hoch sind. Wegen der doch sehr großen Häufigkeit von Rezidiven und Metastasen tauchte die Frage auf, ob nicht gerade durch den operativen Eingriff in einem so blut- und lymphgefäßreichen Gewebe weitere Ausbreitung und sogar Rezidive begünstigt werden können. Da die Radikaloperation eine verstümmelnde Maßnahme ist, wurde auch aus diesem Grunde versucht, auf anderem Wege zu günstigeren Erfolgen zu kommen.

III. PROBLEMATIK DER BEHANDLUNG

LÜBSCHITZ berichtet 1944 aus der Radiumklinik Kopenhagen, die über ein großes Krankenmaterial verfügt, über 27 Fälle von Pagetscher Krankheit der Brust. Nur bei einer Patientin war vor Beginn der Therapie bereits ein Tumor in der Brust und Befall der Achsellymphknoten festzustellen. Bei 25 Kranken (allen außer zwei) wurde Röntgenbestrahlung angewandt, hauptsächlich fraktioniert mit kleinem FHA. Bei 10 von ihnen, das sind 40 %, traten Rezidive auf, die einen chirurgischen Eingriff erforderlich machten. Bei 2 anderen (weitere 5 %) entwickelte sich 2 bzw. 6 Jahre nach Oberflächenbestrahlung ein Tumor in der Brust, der sich aber nach intensiver fraktionierter Tiefenbestrahlung vollständig zurückbildete. LÜBSCHITZ zieht daraus folgende Schlüsse: Für die Gegenwart muß die allgemeine Therapie so weit wie möglich radikal chirurgisch sein nach den gleichen Grundsätzen wie beim operablen Mammakarzinom. Der Milchgangskrebs erwies sich jedoch als sehr strahlenempfindlich, und bei inoperablen Fällen sei die Vermutung nicht unbegründet, daß alleinige Bestrahlung eine krebszerstörende Wirkung hat.

HORNBERGER hingegen bevorzugt für einen Teil der Fälle ein alleiniges strahlentherapeutisches Vorgehen, was er jedoch von der Erfüllung der folgenden drei Voraussetzungen abhängig macht:

" 1. Das Brustdrüsenparenchym muß frei von verdächtigen Knoten sein.
2. Die regionären Lymphdrüsen dürfen noch nicht verdächtig auf Metastasierung sein.
3. Im histologischen Schnitt muß die charakteristische intraepidermale Ausbreitung gefunden werden. Die Veränderungen dürfen nirgends in die Tiefe greifen und insbesondere keinen Zusammenhang mit einem Milchgangskarzinom erkennen lassen."

Dieser Autor behandelt solche Fälle nach vorausgehender Sicherung der Diagnose durch die Probeexcision, die bei kleinen Herden auch zur Totalexcision ausgedehnt werden könne, mit einer Chaoul-Nahbestrahlungsserie in Höhe von 6 - 8 000 r. Gleichzeitig wurde eine Röntgen-Tiefentherapieserie mit Tangentialfeldern verabfolgt (in Technik und Dosierung ähnlich wie bei Nachbestrahlung operierter Mammakarzinome), da "ohne das Vorliegen von Serienschnitten durch den ganzen Herd die Beschränkung des Prozesses auf die Haut nicht sicher erwiesen erscheint (Hornberger)." Vier so behandelte Fälle blieben 3 bis 5 Jahre rezidiv- und metastasenfrei, weshalb HORN-

BERGER ein derartiges therapeutisches Vorgehen bei geeigneter Auswahl für vertretbar hält.

V.BRAUNBEHRENS geht sogar noch weiter, indem er auf eine Tiefentherapie völlig verzichtet: Solange noch kein Einwuchern in tiefere Schichten des Drüsenkörpers erfolgt sei, könne unter Bedingungen der "Nah-Abstands-Bestrahlung" bestrahlt werden. Allerdings brauchte der Autor bei einer entsprechenden Patientin eine Gesamtdosis von 15 200 r.

TAPPEINER erwähnte zwei Frauen, die eine chirurgische Behandlung abgelehnt hatten und daher Röntgen-Kontaktbestrahlung erhielten, bei denen die Nachbeobachtung über 2 bzw. 1 1/2 Jahre keinen Anhalt für malignes Wachstum ergab.

Dürfen nun die letztgenannten Ansichten zur Richtschnur therapeutischen Vorgehens gemacht werden ?

Hinsichtlich der Vorbedingungen Hornbergers muß festgestellt werden, daß die Punkte 1 und 2 auch bei LÜBSCHITZ erfüllt waren, bei dem bei 45 % der nur mit Röntgenstrahlen Behandelten Rezidive auftraten. Bei dem im allgemeinen langsamen Verlauf der Erkrankung ist eine Rezidivfreiheit von 3 bis 5 Jahren kein ausreichender Beweis für den Erfolg einer Behandlung und noch weniger ein therapeutisches Ziel. Es sei hier nochmals ausdrücklich auf die oben angeführten Feststellungen JUNGs und WORINGERs hingewiesen, daß die Pagetschen Hauterscheinungen lange Zeit die einzige Manifestation eines Brustdrüsenkrebses sein können, und auf die Tatsache, daß Fälle berichtet sind, bei denen in der Brustdrüse Krebsherde erst nach langem Suchen mit dem Mikroskop festgestellt werden konnten (PAUTRIER und WORINGER, GONIN). Zieht man überdies die oben eingehend erwähnten Ansichten über eine multizentrische Genese der Pagetschen Krankheit in Betracht, so erkennt man, daß die Sicherung, wie sie der 3. Punkt der Vorbedingungen HORNBERGERs fordert, unter keinen Umständen ausreichend ist. Hornberger selbst ist sich des Risikos bewußt, weshalb er in allen Fällen noch eine Tiefenbestrahlungsserie anschließt, allerdings nur eine solche, wie sie nach Mammaamputation üblich ist.

ARZT sagt in einer Stellungnahme zu den Ausführungen Hornbergers, daß er die Verantwortung dafür, ggf. dem Chirurgen bezüglich einer Operation zu widersprechen, im Hinblick auf die Pagetsche Erkrankung in der Umgebung der Vulva nicht übernehmen möchte.

Nach Auffassung vieler Autoren ist die Pagetsche Krankheit die Haut-

manifestation eines tiefer lokalisierten Karzinoms. Der Hautbefund gibt keinen bindenden Hinweis auf die vorhandene oder sich entwickelnde Tiefenausdehnung des Prozesses. In der Regel wird daher der gleiche Behandlungsweg einzuschlagen sein wie bei einem Mammakarzinom.

Heute wird meist die Ablatio mammae und nachfolgende fraktionierte Röntgen-Tiefenbestrahlung zur Anwendung gebracht.

Es sei aber darauf hingewiesen, daß in jüngster Zeit auch in Deutschland Veröffentlichungen mit Statistiken erschienen sind, die einer der Operation vorausgehenden Strahlenbehandlung den Vorzug geben (KOHLER, SCHERER). Der Vorteil soll sowohl bei der Operation selbst (Pat. in besserem Allgemeinzustand) als auch in den Resultaten in Erscheinung treten. KOHLER veröffentlichte darüber folgende Statistik:

	Überlebenszeit (in Jahren)			
	3	5	7	10
270 Vorbestrahlte	76%	63%	53%	30%
366 Nachbestrahlte	64%	49%		25%

SCHERER erwähnt in seiner Arbeit, daß es möglicherweise vorteilhaft sei, die Operation nicht zu weit auszudehnen, da die regionalen Lymphabflußgebiete auch durch Strahlen allein mit sehr gutem Erfolg angegangen werden können. EICHHORN hat eine Bestrahlungsmethode angegeben, die das parasternale und intercostale , laterale Lymphabflußgebiet mit höherer Dosis erfaßt.
Über den Zeitpunkt des chirurgischen Eingriffs nach abgeschlossener Vorbestrahlung äußert sich SCHERER: "Eine genügende Pause zwischen beiden Behandlungen halten wir aus biologischen Gründen für notwendig, damit sich die Bestrahlung an den Tumorzellen voll auswirken kann. Die Kurzzeitbestrahlung mit bald nachfolgender Operation hat sich nach den Erlanger Erfahrungen (Remold und Siegert) nicht bewährt."

Kontraindikationen für eine Mammaoperation sind (nach HAAGENSEN und STOUT, CRAMER , zusammengestellt von Scherer)

1. Entwicklung eines Karzinoms während der Schwangerschaft
2. Ausgedehntes Hautödem über der Brust
3. Hautmetastasen in der Umgebung des Tumors
4. Sichere intercostale und parasternale Metastasen
5. Ödem des Armes

6. Supraclaviculäre Lymphknotenmetastasen
7. Fernmetastasen

Daneben bestehen natürlich die allgemeinen Kontraindikationen für jede Operation (z.B. schlechte Herz-Kreislaufverhältnisse).

Bemerkenswert ist ein Hinweis KOHLERs über ein überraschend starkes Absinken der 5-Jahresresultate, wenn einer Probeexcision nicht alsbald die Operation folgt (veröffentlicht von ADAIR).

STENGER beobachtete eine sehr geringe Heilungstendenz der Probeexcisionswunden, wenn es zu deren Infektion kam, wodurch der Operationszeitpunkt hinausgezögert wird. Besonderer Wert sei daher auf Wahrung der Asepsis zu legen.

Es erscheint möglich, durch Anwendung zytologischer Methoden sowohl die Diagnose früher zu stellen als auch gleichzeitig in vielen Fällen die Biopsie zu vermeiden, wobei auf die Veröffentlichungen von EISEN und TAFT aus dem Jahre 1951 und von TZANCK und MELKI (1953) hinzuweisen ist.

IV. THERAPIE DES EXTRAMAMMÄREN MORBUS PAGET

Die Frage, welche Therapie bei extramammärer Pagetscher Krankheit anzuwenden ist, läßt sich nicht grundsätzlich beantworten. Es ist über Erfolge und Mißerfolge all der Methoden berichtet worden, die bei Betrachtung der Behandlung bei mammärem Vorkommen erwähnt worden sind, und es ist nicht zu erkennen, daß irgendeine Methode bei bestimmter Lokalisation im Hinblick auf den Erfolg zu bevorzugen sei. Grundsätzlich muß bei extramammärem Paget eine exakte Tumordiagnostik der benachbarten Organe gefordert werden und hinsichtlich der Therapie ein möglichst radikales Vorgehen. Auch hier ist es empfehlenswert, die Behandlung dem Chirurgen zu überlassen, da mitunter noch größere Operationen als die Ablatio mammae erforderlich sein werden. Allerdings berühren besonders die Eingriffe im Rektalbereich den Patienten oft seelisch und körperlich tiefer als die Entfernung einer oder auch beider Brustdrüsen, weshalb von Fall zu Fall über den einzuschlagenden Weg entschieden werden sollte.

V. EIGENES KRANKENGUT

In den Jahren 1949 bis 1955 wurden an der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Universität Würzburg 7 Fälle Pagetscher

Krankheit diagnostiziert und (teilweise in Verbindung mit der Chirurgischen Universitätsklinik) behandelt.
Die geringe Zahl der Patienten, die Verschiedenheit von Krankheitsdauer und Ausdehnung des Prozesses, die Unterschiede in der jeweils eingeschlagenen Therapie und die meist nur kurze Nachbeobachtungszeit lassen keine Schlüsse hinsichtlich der Wirksamkeit der Behandlung zu. Immerhin geben die nachstehend näher beschriebenen Fälle einige Hinweise, die beachtenswert erscheinen:

Notwendigkeit frühzeitiger Diagnose (Fälle 1 und 7)
Anwendung einer wirksamen Therapie (Fall 5)
Auftreten eines Rezidivs trotz Radikaloperation (ohne Nachbestrahlung !), wobei bei eingehender mikroskopischer Untersuchung des Operationspräparates kein tiefliegender Krebs gefunden worden war. (Fall 2)

Fall 1

1928/50 stat.: S.M., 63 jährige Patientin. Im Alter von 46 Jahren Unterleibsoperation. Keine Schwangerschaft. Mutter mit 53 Jahren an Brustkrebs gestorben.

Beginn der jetzigen Erkrankung vor 15 Jahren mit Nässen der Brustwarze, danach Geschwürsbildung. Seither langsames Fortschreiten bis zur jetzigen Größe. Behandelt mit Salben und Umschlägen. Von Fachärzten vorgeschlagene klinische Behandlung wegen angeblicher finanzieller Schwierigkeiten bisher abgelehnt. Seit etwa 8 Jahren stärkere Abmagerung, in den letzten beiden Jahren bettlägerig.

Allg. Status: Stark reduzierter Allgemeinzustand. Patientin wiegt 33 kg. Sonst außer Lungenemphysem und gesteigerten Patellarsehnenreflexen keine Besonderheiten.

Lokalbefund: Befallen ist die rechte Brustseite um die Mamille herum in einer Ausdehnung von der hinteren Begrenzung der Achselhöhle bis etwa zur Brustmitte und von der dritten Rippe bis über den unteren Rippenbogen hinaus, etwa 25x20 cm Fläche. Der Herd ist gegen die gesunde Umgebung absolut scharf durch eine fortlaufende Leiste begrenzt. Die Oberfläche der befallenen Partien ist unterschiedlich gerötet. Das Epithel ist weithin erhalten, zeigt aber keine Hautfelderung und erscheint vernarbt. Im Zentrum finden sich zahlreiche sehr

unregelmäßig gestaltete, teilweise konfluierende Erosionen und vereinzelt Epithelinseln von weißlicher Farbe. Die Haut ist gegenüber der linken Seite etwas verdünnt und bindegewebig induriert. Verschieblichkeit über den Rippen ist vorhanden. Die Lymphknoten in der Achselhöhle sind rechts etwas größer und härter als links, aber nicht auf Metastasen verdächtig.

Probeexcision aus der Haut 240/243/50 : Typische Paget-Zellen. Stellenweise nach dem Korium zu gerichtete Epithelwucherungen, die angedeutet den Typ des metatypischen Karzinoms zeigen. Stellenweise Hyperkeratose.

Therapie und Verlauf:

Grenzstrahlentherapie 3 mal 2000 r .

Daraufhin zunächst gute Abheilung, aber nach einigen Wochen erneut Auftreten von Erosionen.

Erneut Grenzstrahlenapplikation insges. 10 ooo r .

Danach vollständige Epithelisierung bis auf ein kleines Gebiet im Zentrum der Mamille, das karzinomverdächtig ist.

Probeexcision aus der Haut 338/50 : Inmitten eines epidermisentblößten, ödematösen, granulozytenreichen Granulationsgewebes Nester eines Plattenepithel-Karzinoms.

Weitere Therapie und Verlauf:

Röntgen-Nahbestrahlung insges. 10 ooo r in tägl. Einzeldosen von 500 r , 4 cm FHA , 5 Felder .

Die Patientin nahm bisher 7 kg an Gewicht zu und stand täglich auf. Nach etwa 4 monatiger stationärer Behandlung wurde sie mit einem kleinen noch nicht überhäuteten Bezirk nach Hause entlassen.
Nach 5 Wochen wieder stationäre Aufnahme : Es fanden sich wieder zahlreiche fingernagel- bis 5-Markstück-große Erosionen.Mehrere kirschgroße Achsellymphknoten sind tastbar.

Probeexcision aus der Haut 426/50 : Es sind wieder (oder noch) Paget-Zellen nachweisbar

Therapie und Verlauf:

Röntgen-Oberflächenbestrahlung (1,0 Al. HWS) fraktioniert, in 40 Sitzungen insges. 4 ooo r.

Die Erosionen überhäuteten sich vollständig. Gewichtszunahme auf 42 kg . Entlassung.

Die Patientin ist ca. 4 1/2 Jahre nach der Entlassung aus der Klinik in kachektischem Zustand verstorben.

Epikrise:
Es handelte sich um eine Patientin, die in schon kachektischem Zustand nach 15 jährigem Bestehen der Erkrankung in klinische Behandlung kam. Wegen des schlechten Allgemeinzustandes und der Ausdehnung des Prozesses konnte nur eine Strahlenbehandlung durchgeführt werden. Es wurde eine vollkommene Überhäutung erzielt. Die Prognose war dennoch infaust. Die Überlebenszeit betrug 4 1/2 Jahre.

Fall 2

2827/49 ambul. : B.M., 64 jährige Frau. Eigene und Familien-Anamnese unauffällig.

Beginn der jetzigen Erkrankung vor reichlich 3 Jahren mit einem kleinen juckenden Geschwür an der rechten Mamma; allmähliche Vergrößerung. Patientin hat erst jetzt den Hausarzt aufgesucht, von dem sie sofort unter der richtigen Diagnose eingewiesen wurde.

Lokalbefund: Befallen ist die rechte Brust mit einer scharf begrenzten, handflächengroßen, samtrot aussehenden Hautveränderung um die fehlende Mamille herum, mit zahlreichen milchigen Inseln.

Probeexcision aus der Haut 4097/49 : In allen Schichten der Epidermis typische Paget-Zellen. In einem excidierten Achsellymphknoten befinden sich keine karzinomatösen Veränderungen.

Therapie und Verlauf:
Röntgen-Nahbestrahlung (durchgeführt in der Hautklinik) :
Insges. 6 150 r in tgl. Einzeldosen von 350 r , 2 cm Abst. ohne Filter

Danach beginnende Epithelisierung. Pat. soll operiert werden, deshalb Verlegung in die Chirurgische Klinik. Von dort nach vollständiger Überhäutung zunächst entlassen. Nach 8 Wochen Wiederaufnahme in der Chirurgischen Klinik.

Therapie:
Ablatio mammae mit Entfernung des musc. pectoralis und Ausräumung der axillären Lymphknoten.

Histologischer Befund des Operationspräparates:
Pathologisches Institut (Prof. Kirch) 3659/49: Bei sehr eingehender histologischer Untersuchung war nichts von Karzinom nachweisbar, speziell nichts in der Mamille und der Epidermis der näheren und weiteren Umgebung. Das Mammagewebe ist offenbar atrophisch, dabei Bestehen einer streifenförmigen Fibrose. Starke unspezifische Entzündung im subepidermalen Bindegewebe.

Verlauf : 2 Jahre nach der Operation Auftreten eines Rezidivs: Handteller-großer, bogig begrenzter Herd inmitten der alten Narbe.

Therapie:
Röntgenbestrahlung (durchgeführt in der Chirurgischen Klinik): 4 800 r in tgl. Einzeldosen zu 300 r , 25 cm FHA, 0,5 mm Al.

Verlauf : Nach der Röntgentherapie vollkommene Abheilung. Seither sind 2 1/2 Jahre vergangen, ohne daß ein erneutes Rezidiv auftrat. Die Patientin ist subjektiv und objektiv wohlauf.

Epikrise:
Es handelte sich um eine 64 jährige Frau, die sich erst 3 Jahre nach Beginn der Erkrankung in ärztliche Behandlung begab. Der handflächengroße Herd wurde zunächst mit Röntgen-Nahbestrahlung behandelt. Nach vollständiger Überhäutung wurde 8 Wochen später die Radikaloperation durchgeführt. Bei der eingehenden histologischen Untersuchung des Operationspräparates fand sich kein Anhalt für das Vorliegen eines tieferliegenden Karzinoms. Trotzdem trat nach 2 Jahren ein Hautrezidiv auf, das auf Strahlenbehandlung gut ansprach. Die Patientin ist seither 2 1/2 Jahre rezidivfrei.

Fall 3

127/52 stat. : H.P., 63 jährige Frau. Eigene und Familien-Anamnese unauffällig. 10 normale Geburten.

Beginn der jetzigen Erkrankung vor ca. 8 Jahren angeblich mit linsengroßem steinharten Gebilde an der linken Brustwarze, das jahrelang unverändert blieb. Vor drei Jahren Krustenbildung an der gleichen Brustwarze mit darunterliegendem Geschwür; allmähliche Vergrößerung, ziehende Schmerzen und gelegentlich stärkere blutige Absonderungen. Seit etwa einem Jahr nahezu die ganze linke Brust befallen.

Lokalbefund: Die linke Mamma, die gegenüber der rechten kleiner und hochgezogen ist, ist in annähernd ganzer Ausdehnung von einem bogig begrenzten, scharf gegen die gesunde Haut abgegrenzten Erythem befallen, dessen Randpartien braunrot erscheinen, während das Zentrum hellrot ist mit zahlreichen Erosionen und kleinen milchig-weißen, bogig begrenzten Inseln. Die Mamille ist nur angedeutet. Kein Tumor in der Mamma und keine regionalen Lymphknoten tastbar.

Probeexcision aus der Haut 21/52 : Typisches histologisches Bild eines Morbus Paget

Therapie:

1) Vorbestrahlung mit 1 800 r Röntgen-Tiefentherapie in tgl. Einzeldosen zu 300 r und gleichzeitig 3 000 r Röntgen-Nahbestrahlung in tgl. Dosen zu 500 r , 5 Felder (durchgeführt in der Hautklinik).
2) Ablatio mammae ohne Ausräumung der Achselhöhle
3) Nachbestrahlung:
   3 Monate p.op. Röntgen-Tiefentherapie 5 Felder je 1260 r und Ganzbestrahlungen
   6 Monate p.op. Röntgen-Tiefentherapie 4 Felder je 600 r

(Zur Operation und Nachbestrahlung wurde die Patientin der Chirurgischen Klinik überwiesen.)

Histologische Untersuchung des Operationspräparates 215/52 :
(Nach Röntgentherapie) Starke chronisch-entzündliche Veränderungen ohne sicheren Anhalt für malignen Tumor. Einige excidierte Lymphknoten zeigten ebenfalls nur Lymphadenitis simplex.

Verlauf: Die Patientin ist seit der Operation nunmehr drei Jahre rezidivfrei und fühlt sich wohl.

Epikrise:
Es handelte sich um eine bei der Klinikaufnahme 63 jährige Frau, bei der die Krankheit angeblich 8 Jahre vorher begonnen hatte. Befallen war die linke Brust fast in ganzer Ausdehnung. Nach Vorbehandlung mit fraktionierter Röntgen-Tiefen- und -Nahstrahlentherapie wurde eine Ablatio ohne Ausräumung der Achselhöhle durchgeführt. Anschließend erfolgte Röntgennachbestrahlung. Die Patientin ist seither 3 Jahre rezidivfrei.

Fall 4

28/53 stat. : R.J., 43 jährige Frau. Eigene und Familien-Anamnese ohne Besonderheiten.

Beginn der jetzigen Erkrankung vor einem Jahr mit einer Rötung an der rechten Brust ausgehend von zwei Pickeln. Allmähliche Vergrößerung. Kaum Beschwerden.

Lokalbefund: Um die rechte Mamille herum kleinhandtellergroßer, mit groblamellösen Schuppen bedeckter Herd, der fleckförmige, bis pfenniggroße atrophische Bezirke aufweist. Die Mamille ist nicht eingezogen aber flachknotig und derb. Randwärts um den Herd scharf begrenzte Pigmentierungen. Die Mamma ist weich, weder am Pectoralisrand noch in der Axilla sind Lymphknoten tastbar.

Probeexcision aus der Haut 691/52 : Histologisch typisches Paget-Karzinom

Therapie:

1) Vorbestrahlung mit 6 ooo r Röntgen-Tiefentherapie in tgl. Einzeldosen zu 300 r und gleichzeitig 10 ooo r Röntgen-Nahbestrahlung in tgl. Dosen zu 500 r
2) Ablatio mammae ohne Ausräumung der Axilla
3) Nachbestrahlung: Die Patientin erhielt nach 3, 6 und 15 Monaten je eine fraktionierte Röntgennachbestrahlungsserie.

(Zur Operation und Nachbestrahlung wurde die Patientin der Chirurgischen Klinik überwiesen.)

Histologischer Befund des Operationspräparates 342/53 :
Ulceration im Mamillenbereich mit dichtzelligem Granulationsgewebe. Nach der Tiefe dichtzellige Zellinfiltrationen, sodaß es schwer zu sagen ist, in wie weit die erhebliche chronische Entzündung einen Tumor überlagert. Einzelne Verbände größerer Zellen, die stark tumorverdächtig sind. In den tiefer gelegenen Abschnitten mächtige Fibrose mit zystischer Erweiterung der Ausführungsgänge. Mitosen lassen sich nirgends nachweisen. Die Lymphknoten aus dem axillären Fettgewebe zeigen chronische Entzündung ohne Anhalt für Tumor. Die hochgradigen Veränderungen gegenüber der Probeexcision dürften auf die Röntgenbestrahlungen zurückzuführen sein.

Verlauf: Die Patientin ist jetzt, 2 Jahre nach der Operation, rezidiv- und metastasenfrei. Gewichtszunahme. Anstieg der Hämoglobinwerte.

Epikrise:
Es handelte sich um eine relativ junge Frau, bei der die ersten Krankheitszeichen etwa 1 1/2 Jahre vor der wegen einer interkurrenten Hepatitis hinausgeschobenen Operation aufgetreten waren. Ein Tumor war in der Brustdrüse nicht tastbar. Die Therapie bestand in Vorbestrahlung mit Röntgen-Nah- und -Tiefenstrahlen, Ablatio mammae ohne Ausräumung der Axilla und 3 Serien Röntgennachbestrahlung. Die Patientin ist seither 2 Jahre frei von Rezidiven oder Metastasen.

Fall 5

2125/54 ambul.: K.M., 55 jährige Frau. Eigene und Familien-Anamnese ohne Besonderheiten.

Beginn der jetzigen Erkrankung vor 4 Jahren mit Juckreiz an der linken Mamille. Ein Jahr später wurde der Drüsenkörper unter Schonung der Brustwarze in einer auswärtigen Klinik operativ entfernt. Keine Ausräumung der regionären Lymphknoten. Trotz des Eingriffs keine völlige Abheilung der Hautveränderungen, die im letzten Jahr wieder ausgeprägter hervortraten.

Lokalbefund: Deformierung der linken Mamma. Unterhalb der Mamille strichförmige Operationsnarbe. Der Drüsenkörper fehlt, die Mamille ist erhalten. Um sie herum besteht ein handtellergroßer, scharf begrenzter, erythematöser, hämorrhagisch-krustöser Herd. Keine Randleiste. Einige Bezirke haben samtähnliches Aussehen. Überall sonst Keratinisierung. Das Ganze ist mit der Unterlage nicht verbacken. Keine wesentlichen Infiltrationen.

Probeexcision aus der Haut 493/54 : Atypische Epithelveränderungen mit starker Entzündung, wahrscheinlich Morbus Paget (kein typisches Paget-Bild, die Gesamtheit der Atypien ist jedoch mit der klinischen Diagnose vereinbar).

Therapie:
Röntgen-Kurzdistanzbestrahlung: 4 500 r in Einzeldosen zu 300 r, FHA 10 cm, 1,0 mm Al. (durchgeführt in der Hautklinik).

Verlauf: Bei der Entlassung aus der Behandlung bestand noch keine vollständige Überhäutung des befallenen Bezirkes. Die Patientin ist verzogen. Ein Nachuntersuchungsergebnis liegt nicht vor.

Epikrise:
Es handelte sich um eine 55 jährige Frau, bei der die Veränderungen

etwa vier Jahre vorher mit Juckreiz an der linken Mamille begannen. Kurze Zeit später war die Brustdrüse unter Erhaltung der Mamille entfernt worden. Bei Beginn der stationären Behandlung war der Herd etwa handtellergroß. Therapie: Röntgen-Kurzdistanzbestrahlung. Über den Behandlungserfolg und den weiteren Verlauf lassen sich keine Angaben machen, da die Patientin nach auswärts verzogen ist.

Fall 6

1954/54 ambul.: F.E., 59 jährige Frau. Früher Bleichsucht, Gallenblasenentzündung mit Koliken und Gelbsucht. 6 normale Geburten, 2 Fehlgeburten, bei der letzten Amputation der Gebärmutter. Familienanamnese ohne Besonderheiten.

Beginn der jetzigen Erkrankung vor etwa 9 Jahren mit einem eitrenden Geschwür an der linken Brustwarze. Im Laufe der Zeit Vergrößerung. Weiterhin Absonderungen. Seit Jahren Salbenbehandlung. Vor einigen Monaten Einziehung der Brustwarze und deutlich tastbare Verhärtung. Im letzten Halbjahr 6 kg Gewichtsabnahme.

Lokalbefund: Die linke Mamille fehlt, an ihrer Stelle ist eine trichterförmige Einziehung. Die Umgebung ist handflächengroß flach ulzeriert, blutend, mit einigen kleinen Epithelinseln. Der Untergrund der Veränderungen fühlt sich derb und teilweise leicht knotig an. In der linken Achselhöhle und am Pectoralisrand sind keine Lymphknotenschwellungen tastbar.

Therapie:

1) Ablatio mammae mit Abtragung der musculi pector. mai. und min. und Ausräumung der Achselhöhle
2) Röntgennachbestrahlung: 4 Felder je 3 200 r Tiefentherapie

(Die Behandlung wurde in der Chirurgischen Klinik durchgeführt.)

Histologischer Befund des Operationspräparates 879/54 :
Typisches Paget-Karzinom im Bereich der Mamille, stellenweise mit Ulzeration und stärkerer Entzündung. Die Lymphknoten zeigen Karzinommetastasen.

Epikrise:
Es handelte sich um eine 59 jährige Frau, bei der die ersten Krankheitszeichen bereits 9 Jahre vorher aufgetreten waren. Bei Beginn der stationären Behandlung bestand an der linken Mamma eine etwa handflächengroße Ulzeration und Einziehung der Mamille. Die Therapie

bestand in Ablatio mammae mit Ausräumung der Axilla und Röntgennachbestrahlung. Da die Operation erst kürzlich erfolgte, sind über den weiteren Verlauf noch keine Angaben zu machen.

Fall 7

344/55 stat.: G.H., 73 jährige Frau. Eigene und Familien-Anamnese unauffällig. 12 normale Geburten.
Beginn der jetzigen Erkrankung vor etwa 2 Jahren mit einer kleinen Fissur an der rechten Mamille und gelegentlichen Blutungen. 1 1/2 Jahre lang von zwei prakt. Ärzten mit Puder und Salbe behandelt, seit 1/2 Jahr in Behandlung eines Dermatologen. Auf Wunsch der Patientin Überweisung zur Klinik. Die Mamille sei seit etwa 3/4 Jahr eingezogen.

Lokalbefund: Die rechte Mamma ist gegenüber der linken etwas hochgezogen. Anstelle der Mamille ist im Zentrum des Warzenhofes eine kleinfingernagelgroße, bogig begrenzte Erosion, die auf dunkelrotem Grund zahlreiche bis stecknadelkopfgroße grauweißliche Epithelinseln trägt. Keine Infiltration der Umgebung. Im Drüsenkörper ist ein taubeneigroßer, mäßig derber Tumor tastbar, über dem die Haut gut verschieblich ist. In der rechten Axilla ein etwa kirschgroßer, derber, unverschieblicher Knoten.

Die Röntgen-Weichstrahlaufnahme der rechten Brust ergibt im Bereich der Mamille eine in die Tiefe reichende, scharf begrenzte Verdichtung mit reiskorngroßer Aussparung in deren Zentrum.

Probeexcision aus der Haut 87/55: Im Bereich der Epidermis typische Paget-Zellen. In tieferen Schichten ausgesprochen infiltrierend wachsende, perlschnurartig aufgereihte, sehr schmale Zellstränge von Krebscharakter mit vereinzelten sog. Siegelringzellen und spärlichen Mitosen.

Therapie:

1) Röntgenvorbestrahlung: insges. 5 ooo r in Einzeldosen zu 250 r (HWS 3,5 mm Al.)
2) Ablatio mammae mit Ausräumung der Axilla
(Auf Grund einer Vereinbarung mit der Chirurgischen Klinik wurde die Röntgenvorbestrahlung in der Hautklinik durchgeführt.)

Histologischer Befund des Operationspräparates 262/55 :
Carcinoma simplex mit Metastasierung in die axillären Lymphknoten.

Epikrise:

Es handelte sich um eine 73 jährige Frau, bei der die Erkrankung etwa zwei Jahre vorher begonnen hatte, aber nicht richtig diagnostiziert wurde. Die Therapie bestand nach Aufnahme in stationäre Behandlung in Röntgenvorbestrahlung und Ablatio mammae einschl. Ausräumung der Achselhöhle. Die Behandlung liegt erst zwei Monate zurück, der bisherige Verlauf ist unauffällig.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Nach Eingehen auf Wesen und Ätiologie der Pagetschen Krankheit, insbesondere bei Lokalisation an der weiblichen Brust, werden die verschiedenen früher angewandten Behandlungsmethoden besprochen. Da die Pagetsche Krankheit nach Auffassung vieler Autoren die Hautmanifestation eines tieferliegenden Karzinoms ist, der Hautbefund aber keinen bindenden Hinweis auf die Ausdehnung des Prozesses in der Tiefe gibt, muß die einzuschlagende Therapie die gleiche sein wie beim Mammakarzinom. Heute wird allgemein die Ablatio mammae mit nachfolgender fraktionierter Röntgen-Tiefenbestrahlung durchgeführt. Auf die Probleme und Ergebnisse einer präoperativen Röntgen-Tiefentherapie wird hingewiesen. Beobachtungen über angeblich nachteilige Auswirkung der Probeexcision werden aufgeführt und auf zytodiagnostische Methoden wird aufmerksam gemacht, die in manchen Fällen die Möglichkeit bieten dürften, eine Biopsie zu vermeiden. Schließlich werden 7 Fälle Pagetscher Krankheit der weiblichen Brust mitgeteilt, die in den Jah- 1949 bis 1955 an der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Universität Würzburg diagnostiziert und z.T. behandelt wurden.

Bei einer Patientin, die in bereits kachektischem Zustand in die Kli nik kam, wurden wiederholt Behandlungsserien mit Röntgen-Nahstrahlen durchgeführt. Nach kurzdauernden Besserungen traten immer wieder Rezidive auf. Die Prognose blieb infaust und die Kranke kam nach vier Jahren ad exitum. (Fall 1) - Nach Nahbestrahlung und anschließender Ablatio mammae kam es bei einer anderen Frau zu einem Rezidiv, das nach Röntgen-Tiefenbestrahlung abheilte. Seither ist die Kranke 2 1/2 Jahre rezidivfrei. (Fall 2) - In zwei weiteren Fällen, die operiert (Ablatio) und mit Röntgenstrahlen vor- und nachbehandelt waren, wurde seitdem 2 bzw. 3 Jahre lang Symptomfreiheit beobachtet. (Fall 3 und 4) - Nach schonender Operation in einer auswärtigen Klinik (Entfernung der Brustdrüse unter Erhaltung der Mamille) war bei einer weiteren Kranken keine vollständige Heilung eingetreten.

Sie wurde röntgenbestrahlt. Wegen Wegzuges der Patientin kann über den weiteren Verlauf der Krankheit nicht berichtet werden. (Fall 5) In den beiden letzten Fällen (6 und 7) wurde die stationäre Behandlung erst kürzlich beendet, sodaß sich über den Behandlungserfolg nichts aussagen läßt.

Die geringe Zahl von nur 7 Fällen läßt keine bindenden Schlüsse über die Wirksamkeit der jeweils eingeschlagenen Behandlung zu.

Am Ende dieser Arbeit sage ich Herrn Privatdozenten Dr. Bonse für die freundliche Überlassung des Themas und die mir sehr wertvollen Anregungen und Hinweise meinen aufrichtigen Dank.

Ferner ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Schuermann für die Übernahme des Korreferates meinen verbindlichen Dank aussprechen zu dürfen.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

ADAIR,F.E.	Journ.Am.med.Ass. 121,551 (1943)
v.ALBERTINI,A.	Schweiz.med.Wschr. 73,1087 (1943)
ARNDT,W.	Virch.Arch. 126,700 (1926)
ARZT,L.	zit. bei HORNBERGER
ARZT,L. u. O.KREN	Arch.f.Derm.u.Syph. 148,284 (1925)
ASCHOFF,L.	Lehrbuch der pathologischen Anatomie Bd. II S. 626, Jena 1923, S.Fischer
BARBER,H.W.	Proc.roy.Soc.med. 25,670 (1932)
BARGMANN,W.	Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen Bd. I/II, Stuttgart 1948/51, Thieme
BECK,S.C.	"Die bösartigen Epitheliome und die Präkanzerosen der Haut und Schleimhäute" in: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten , Berlin 1933, Springer
BENJAMINS,C.E.	Nederl.tijdschr.geneesk. 43,914 (1898)
v.BRAUNBEHRENS,H.	Radiol.clin. Basel 22,236 (1953)
BROCQ,L.	zit. bei LENGLET
BRUHNS,C.	Zentr.Bl. H.u.G. 40,447
CAROL,W.L.L. u. J.R.PRAKKEN	Acta dermato-vener. Stockholm 19,56 (1938)
CASPER,W.A.	Arch.of Derm.a.Syph. 57,668 (1948)
CEELEN,W.	Dermat.Wschr. 126,820 (1932)
CHEATLE,G.L.	zit. bei SZODORAY
CHESTER,A.D. et al.	Arch.of Derm.a.Syph. 38,811 (1938)
CIOTOLA,E.	Rev.sud-am.Med. Paris 4,109 u. 4,587 (1933)
CIVATTE,A.	zit. bei HERZBERG
COSTE,J.M.	zit. bei ROUSSET
CRAMER,H. u. Mitarb.	Strahlentherapie 88,59 (1952)
CROSTI,A.	Giorn.ital.Dermat. 73,1021 (1932)
DARIER,J.	Bull.Ass.franç.Étude Canc. (1920)

DIETRICH,H.	Verhdlg.d.dt.path.Ges. Jena, 17,329 (1914)
DOCKERTY,H.B. and S.W.HARRINGTON	Surg. Gyn and Obst. 93,317 (1951)
DUBREUILH,W.	Mem.et Bull.de la Soc.de Méd.et de Chir. de Bordeaux, Année 1892 S. 647
DUPOUY,F.R.M.	Thése Méd. Bordeaux 1909/10 Nr. 49 S. 102
EICHHORN,H.-J.	Strahlentherapie 89,517 (1953)
EISEN,M.J. u. R.H.TAFT	Cancer 4,150 (1951)
FABRY,J. u. H.TRAUTMANN	Arch.f.Dermat. u. Syph. 69,37 (1904)
FESSLER,A.	Dermatologica 80,193 (1939)
FORAKER,A.G. and Ch.J.MILLER	Cancer 2,144 (1949)
FRÜHLING,L. et WEIGEL	Dermatologica 90,192 (1944)
FRÜHWALD,R.	Zentr.Bl. H.u.G. 56,83 (1937)
FUJIYAMA,S.	Okayama-Igakkai-Zasshi 52,451 (1940)
GANS,O.	Histologie der Hautkrankheiten Bd. II, S. 359, Berlin 1928
GAY-PRIETO	Actas dermo-sifiliogr. 24,512 (1932)
GONIN,R.	Dermatologica 93,240 (1946)
GONZALEZ,J.M.L. SARAVIA,E.C. und M.J.QUIROGA	Rev. argent. Dermato-Sifilol. 20,595 (1936)
GOUGEROT,H. BURNIER,R., et O.ELIASCHEFF	Bull. Soc. franç. Dermat. 40,1299 (1933)
GREEN,W.W. and F.W.EPSTEIN	Surgery 28,44 (1950)
GRÜTZ,O.	Zentr. Bl. H.u.G. 49,297 (1935)
HAAGENSEN u. P.STOUT	Ann. of Surg. 116,801 (1942) u. 118,1 (1943)
HAGEDOORN,A.	Brit.Journ.Ophtalm. 21,234 (1937)
HARTKOPF und SEILER	Chirurg 22,132 (1951)
HEILMANN,P. u. A.KÖHLER	Ztschr. f. Krebsforschg. 47,469 (1938)

HERZBERG,J.J.	Hautarzt 6,67 (1955)
v.d.HOOP,E. et al.	zit. bei SONCK
HORNBERGER,W.	Derm.Wschr. 124,895 und 124,960 (1951)
HUBER,C.P.,GARDINER,S.H. and A.MICHAEL	Am.Journ Obst. and Ginec. 62,778 (1951)
INGLIS,K.	Journ.of Path. and Bact. 64,637 (1951)
JACOBAEUS,H.C.	Virch.Archiv. 178,124 (1904)
JADASSOHN,J.	Dermatologie S.470, Wien u. Bern 1938 Weichmann u.Co.
JÄGER,H. u.J.DELACRETAZ	Dermatologica 106,305 (1953)
JÄGER,H. u.J.DELACRETAZ	ebenda 107,256 (1953)
JUNG,A. et F.WORINGER	Bull.Soc.franç.Dermat. 41,1440 (1934)
KARG,C.	Dt.Ztschr.f.Chir. 34,133 (1892)
KAUFMAN,J.	Am.Journ.of Surg. 69,221 (1945)
KOHLER,A.	Strahlentherapie 88,150 (1952)
KOJIMA,R.	Jap.Journ.of Dermat. 36,89 (1934)
KÖNIG,R.	Schweiz.med.Wschr. 71,1293
KREIBICH,C.	Berliner klin.Wschr. S. 2193 (1911)
KROGIUS,A.	Dt.Ztschr.f.Chir. 73,165 (1904)
KUMER,L und F.J.LANG	"Die bösartigen Geschwülste der Haut" in : Arzt-Zieler : Die Haut- u. Geschlechtskrankheiten Bd. II, S. 906 ff., Urban & Schwarzenberg, Berlin/Wien 1935
KYRLE.J.	Archiv f. Dermat. 83,187 (1907)
LENGLET,E.	Bull.de la Soc.méd.de Radiol.de Paris Sitzg. v.12. Okt. 1909
v.LEUWEN,Th.M.	Nederl.tijdschr.Geneesk. Bd. I, S. 2959 (1931)
LESSER,E.	Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten Leipzig 1908 , F.C.W. Vogel
LEVY-COBLENTZ,G.	zit. bei GOUGEROT et al.
LINSER,K.	Zentr.Bl. H.u.G. 58,505 (1938)

LÖHE,H.	Zentr.Bl. H.u.G. 74,284
LOUSTE,A. et R.RABUT	Bull.Soc.franç.Dermat. 41,911 (1934)
LOUSTE,A.	zit. bei SZODORAY
LÜBSCHITZ	Acta Radiologica 25,127 (1944)
MASSIA,G., ROCHET,P. et J.ROUSSET	Bull.Soc.franç.Dermat. 38,1054 (1931)
MATZENAUER,R.	Monatshefte f.prakt.Dermat. 35,205 (1902)
MIESCHER,G.	Schweiz.med.Wschr. 73,1072 (1943)
MIESCHER,G.	Dermatol.Wschr. 119,34
MIESCHER,G.	Dermatologica 93,243 (1946)
MIESCHER,G.	Dermatologica 108,309 (1954)
MIESCHER,G. und BURCKHARDT	Dermatol.Wschr. 104,134 (1937)
MUIR,R.	Journ.of Path. and Bact. 42,155
MUNRO,R.	Glasgow med.Journ. XVI,342 (1881)
NOGUER-MORE,S.	Bull.Soc.franç.Dermat. 42,1649 (1935)
NELSON,T.F.	Am.Journ.of Surg. 79,196 (1950)
OESER,H.	Die Strahlenbehandlung der Geschwülste München / Berlin 1954 , Urban & Schwarzenberg
PAGET,J.	St.Barth.Hosp.Rep. 10,87 (1874)
PAUTRIER,L.M.	Bull.Soc.franç.Dermat. 57,159 (1950)
PAUTRIER,L.M. et F.WORINGER	ebenda 40,1514 (1933) u. 41,190 (1934)
PAUTRIER,L.M. et F.WORINGER	ebenda 41,1438 (1934)
PAUTRIER,L.M. et F.WORINGER	ebenda 41,1813 (1934)
PAUTRIER,L.M. et F.WORINGER	ebenda 43,258 (1936)
PAUTRIER,L.M. et A.ULLMO	ebenda 57,490 (1950)

PFLEGER-SCHWARZ — Zentr.Bl. H.u.G. 80,113 (1950)

PINKUS,H. u. S.E.GOULD — Arch. of Dermat. 39,479 (1934)

PRIETO,G. — Bull.Soc.franç.Dermat. 41,1764 (1934)

REMOLD,F. u. A.SIEGERT — Strahlentherapie 87,458 (1952)

RIBBERT,H. — Dt.med.Wschr. Jhrg. 1891, Nr. 42

ROUSSET,J. — Les Dyskératinisations épithéliomateuses Paris 1931 , Masson et Cie.

ROUSSET,J. — Bull.Soc.franç.Dermat. 58,585 (1951)

RUBENSTEIN,M.W. — Arch.of Dermat. 22,281 (1930)

RULISON,R.H. — ebenda 23,987 (1931)

SIMPSON,F.L. — The Quarterly Bull.of the Northwest.Univ. Med.School (Chicago Med.Coll.) 11,60 (1909).

SIMIĆ,A. — Srpski Arch.Lekarst. 37,464 (1935)

SONCK,C.E. — Dermatologica 102,151 (1951)

SPILZINGER,J.M. und J.C.RADICE — Semana méd. 1937 II, 1073

SZODORAY,L. — Börgyogyászati es Venerologiai Szemle 1947 , 1/7-8 (208 - 209)

SCHERER — Strahlentherapie 93,509 (1954)

SCHMIDT,M.B. — Münchn.med.Wschr. Jhrg. 1912 , Nr. 22

SCHÜRCH,O. — Ztschr.f.Krebsforschg. 32,449 (1930) und 33,1 (1931)

STENGER,E. — Chirurg 21,292 (1950)

STOUT,P. — Am.Journ.Canc. 33,196 (1938)

STOWERS,J.H. — Brit.Journ.Dermat. Jhrg. 1897 , S. 168

STUCKE,K. — Arch.f.klin.Chir.u.Dt.Ztschr.f.Chir. 260,16 (1947)

TAPPEINER,S. — zit. bei VOSICKY

THORACZKAY,N. — Zentr.Bl. H.u.G. 54,147 (1937)

TÖRÖK,L. — Monatshefte f.prakt.Dermat. 16,209 (1893)

TZANCK,A. et G.R.MELKI — Bull.Soc.franç.Dermat. 60,226 (1953)

UNNA,P.G.	Ztschr.f.Krebsforschg. 3,218 (1905)
VERMENOUZE,P.	Bull.Soc.franç.Dermat. 58,541 (1905)
VOSICKY,H.	Zentr.Bl. H.u.G. 81,117 (1953)
WEGELIN,C.	zit. bei v.ALBERTINI
WEINER,H.A.	Am.Journ.Canc. 31,373 (1937)
WELSH,A.H.	zit. bei KUMER und LANG
v.WINIWARTER,H.	Arch.f.Derm.u.Syph. 85,239 (1907)
ZOON,J.J. u. A.S.GELBKE	Dermatologica 101,153 (1950)

L e b e n s l a u f

Am 26. Dezember 1922 wurde ich in Leipzig als Sohn des Prokuristen Willibald Stoppe und seiner Ehefrau Margarete geb. Köllmann geboren.

Ab Ostern 1929 besuchte ich die 54. Volksschule in Leipzig und trat 1933 in das Königin-Carola-Gymnasium in Leipzig ein, das in den folgenden Janren mehrfach umbenannt wurde. 1941 legte ich an der gleichen Schule die vollständige Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1946 immatrikulierte ich mich als Student der Medizin an der Universität Würzburg. Meine ärztliche Vorprüfung bestand ich im Frühjahr 1948 . Im Winter 1951/52 legte ich in Würzburg das medizinische Staatsexamen ab.

Meine Pflichtassistentenzeit absolvierte ich an der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg und am Kreiskrankenhaus Walsrode/Hann.. Vom Herbst 1954 bis zum Juni 1955 widmete ich mich ausschließlich dieser Arbeit, die in der Folgezeit noch inhaltliche Erweiterungen und Ergänzungen erhielt. Neben der klinischen Fortbildung zum praktischen Arzt bin ich sonst als Vertreter praktizierender Landärzte in Niedersachsen tätig.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe. Ein mir früher zugeteiltes Thema habe ich ordnungsgemäß zurückgegeben.

Gerhard Stoppe

RUDOLF BAEHR DRUCK- UND WERBETECHNIK
WÜRZBURG KOLOFFSTEINSTR. 4